Mestinon®

■ *VALEANT PHARMACEUTICALS SWITZERLAND*

OEMéd

Composition
Principe actif: Pyridostigmine bromide.

Excipients
Comprimés: Excipient par comprimé.

Dragées: Excipiens par comprimé pelliculé.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
1 comprimé contient 10 mg de pyridostigmine bromide.

1 dragée contient 60 mg de pyridostigmine bromide.

Indications/Possibilités d'emploi
Atonie intestinale, constipation atonique. Myasthénie grave pseudo-paralytique.

Posologie/Mode d'emploi
Posologie usuelle
Au cours du traitement au Mestinon, il convient de contrôler que l'effet total se met en place progressivement, généralement après 15–30 minutes.

Atonie intestinale, constipation atonique: 1 dragée à intervalles adaptés, par exemple toutes les 4 heures.

Myasthénie grave pseudo-paralytique: 1–3 dragées 2–4 fois par jour, éventuellement des doses plus élevées.

Parésies centrales et périphériques (à titre expérimental): 1–6 dragées par jour en fonction de la gravité du cas.

En cas de troubles de la déglutition, il est possible d'utiliser des comprimés de plus petite taille à la place des dragées.

En cas de Myasthénie grave, l'effet d'une dose dure environ 4 heures pendant la journée, alors que la nuit, lorsque l'activité physique est réduite, l'effet peut se prolonger plus longtemps, jusqu'à 6 heures.

Il est conseillé de déterminer les heures d'administration affin que l'effet maximal corresponde aux exigences physiques les plus importantes, par exemple au lever et au moment des repas.

Instructions spéciales pour le dosage
En cas d'utilisation pédiatrique, la dose efficace doit être déterminée avec soin.

En cas de myasthénie néonatale, on préfèrera généralement un traitement à la néostigmine (Prostigmin®). Toutefois, lorsque cette substance ne semble pas adaptée, par exemple en raison de trop nombreux effets secondaires cholinergiques, il est possible d'administrer le Mestinon. Dans ces cas, il est possible de recommander comme valeur de référence une dose de 5–10 mg per os sous forme de comprimés administrés 30 à 60 minutes avant le repas.

Un traitement au-delà de la huitième semaine post-natale n'est requis que dans les rares cas de myasthénie infantile congénitale et familiale.

La pyridostigmine est éliminée principalement non modifiée par le rein. Chez les patients présentant une maladie rénale, des doses plus basses peuvent donc être indiquées. La dose doit être adaptée à l'effet.

Contre-indications
Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients conformément à la composition.

Le Mestinon est contre-indiqué en cas d'obstruction mécanique du tractus intestinal et de l'appareil urinaire.

Le Mestinon ne doit pas être administré en même temps que d'autres myorelaxants dépolarisants comme le suxaméthonium.

Mises en garde et précautions
Une attention particulière est demandée lorsque le Mestinonest utilisé chez des patients présentant une bradycardie, de l'asthme bronchique, du diabète sucré, une maladie rénale ainsi que ceux ayant subit une intervention sur le système gastro-intestinal.

Si un patient ne répond pas au traitement au Mestinon comme souhaité, cela peut, dans certaines circonstances, être dû à un surdosage (voir «Surdosage»).

Interactions
La pyridostigmine est un antagoniste des effets des myorelaxants non dépolarisés de type curare.

L'atropine contre les effets cholinergiques de la pyridostigmine, en particulier la bradycardie et l'hypersécrétion.

Grossesse/Allaitement
Il n'existe pas de données cliniques relatives à l'utilisation pendant la grossesse.

Les études expérimentales effectuées sur l'animal n'ont montré aucune toxicité directe ou indirecte ayant un effet sur la grossesse, le développement de l'embryon, le développement du foetus et/ou le développement post-natal. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

Le médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les indications thérapeutiques sont fortes, le dosage soigneux et sous surveillance médicale.

Il est impossible d'exclure la possibilité du passage de la pyridostigmine dans le lait maternel. Dans les mesures isolées existantes, le nourrisson n'absorbait que 0,1% au maximum de la dose absorbée par la mère dans le lait maternel. Il est recommandé de ne pas allaiter pendant la durée du traitement ou de réduire la dose administrée pendant l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

En relation avec la compensation insuffisante de la maladie de base ou avec les effets parasympathicotoniques en cas de surdosage relatif de Mestinon, il est impossible d'exclure une réduction de la capacité à la conduite de machines ou de véhicules.

Effets indésirables
Comme tous les médicaments cholinergiques, le Mestinon peut avoir des effets fonctionnels indésirables sur le système neurovégétatif.

Des effets secondaires muscariniques peuvent apparaître: nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme et des sécrétions bronchiques, salivation et larmoiement ainsi que bradycardie et myosis. Les effets secondaires nicotiniques sont principalement les crampes musculaires, les spasmes musculaires et les faiblesses musculaires.

Comme d'autres substances contenant du bromure, le Mestinon peut, dans de rares cas, provoquer un exanthème qui disparaît généralement rapidement dès l'arrêt du traitement. La poursuite de l'utilisation du Mestinon ou d'autres préparations à base de bromure est alors contre-indiquée.

Système nerveux
Myosis, salivation et larmoiement.

Troubles gastro-intestinaux
Nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme.

Troubles cardiaques
Bradycardie.

Système musculo-squelettique
Crampes musculaires, spasmes musculaires, faiblesse musculaire.

Peau
Exanthème.

Surdosage
Le surdosage par Mestinon ou toute autre substance inhibitrice de la cholinestérase peut provoquer une crise cholinergique qui se manifeste, entre autres, par une faiblesse musculaire prononcée (ou par un accroissement de la faiblesse musculaire chez les patients myasthéniques).

Si la situation n'est pas identifiée, il existe un risque vital en raison de la fatigabilité des muscles respiratoires. Les symptômes peuvent être accompagnés de bradycardie et, paradoxalement, de tachycardie. Le traitement du surdosage nécessite l'arrêt immédiat du Mestinon et de tout médicament cholinergique et l'administration intraveineuse lente de 1 à 2 mg de sulfate d'atropine. En fonction de la fréquence du pouls du patient, cette dose peut être renouvelée après un intervalle de deux à quatre heures.

Propriétés/Effets
Code ATC: N07AA02

La pyridostigmine, principe actif du Mestinon, est un inhibiteur de la cholinestérase qui se distingue par son effet cholinergique qui commence en douceur, se prolonge régulièrement pendant relativement longtemps et diminue progressivement.

La pyridostigmine n'a une action antagoniste qu'envers les myorelaxants non dépolarisants, elle a un effet synergique avec les dépolarisants.

Pharmacocinétique
Absorption
La pyridostigmine, comme d'autres médicaments du même type, est incomplètement absorbée dans le tractus intestinal. Sa biodisponibilité, après administration orale, se situe entre 3 et 8%. L'utilisation par voie orale nécessite donc des doses sensiblement plus élevées que l'administration par voie parentérale.

Distribution
Les pics de concentration plasmatique à jeun se situent 1 heure et demi à 2 heures après l'absorption de 120 mg de pyridostigmine. En cas de prise simultanée de nourriture, l'augmentation du taux de substance active est retardée.

Le volume de répartition se situe en moyenne à 1,4 $l \cdot kg^{-1}$ kilo de poids corporel.

La pyridostigmine ne se lie pas significativement aux protéines plasmatiques et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Pour obtenir l'effet thérapeutique désiré en cas de myasthénie grave, des concentrations plasmatiques de 20 à 60 ng ml^{-1} sont nécessaires.

Métabolisme
La pyridostigmine est métabolisée en 3-hydroxy-N-méthylpyridine et en d'autres métabolites non identifiés.

Elimination
Pour la demi-vie d'élimination, des valeurs moyennes de 1,5 heures sont données, ces valeurs peuvent toutefois être multipliées par trois dans des cas isolés. La clairance plasmatique moyenne chez les personnes en bonne santé est évaluée à 0,36–0,65 l kg^{-1} h^{-1}. Il n'existe aucune donnée sûre relative à la possibilité d'accumulation de pyridostigmine non modifiée ou d'autres métabolites actifs. Comme la posologie doit de toute façon être adaptée à chaque individu, cette question n'a toutefois aucune influence pratique. La pyridostigmine est éliminée principalement non modifiée par voie rénale (75–81%). Une partie (18–21%) est métabolisée en 3-hydroxy-N-méthyle-pyridine dans les urines. Les autres métabolites non identifiés représentent 1 à 4%.

Cinétique pour certains groupes de patients
Les troubles de la fonction hépatique n'ont aucune influence significative sur la cinétique de la pyridostigmine. En cas d'insuffisance rénale pathologique ou liée à la vieillesse, la valeur des demi-vies d'élimination peut être multipliée par quatre et la clairance plasmatique peut baisser d'environ un cinquième.

Données précliniques
Après un traitement de trois mois avec ≥15 mg/kg chez le rat, il a été observé une inhibition de l'acétylcholinestérase dans les érythrocytes, accompagnée de tremblements. A 60 mg/kg, la mortalité s'élevait à 10% des animaux traités. Dans ce groupe, des modifications clincochimiques ont également été constatées. Aucune observation hématologique, post-mortem ou histopathologique provoquée par le traitement n'a pu être mise en évidence dans aucun groupe de doses.

Dans une étude des effets tératologiques de la substance, aucune malformation foetale n'a été observée chez le rat. A forte dose, des pertes post-implantation ont été observées, probablement provoquées par la stimulation cholinergique de la mère. Les paramètres de fertilité ou le taux de survie de la descendance sont restés inchangés chez le rat.

La pyridostigmine bromure ne présente aucun potentiel mutagène d'après les résultats des tests effectués *in vitro*.

Remarques particulières
Stabilité
Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Conditions particulières de conservation
Conserver la préparation fermée dans son emballage d'origine à température ambiante (15–25 °C).

Numéro d'autorisation
19943, 19945 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, 4127 Birsfelden.

Mise à jour de l'information
Décembre 2004.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [10.10.2007]